

Verfahren zur Herstellung von Phosphoniumsalzen

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen durch Umsetzung eines tertiären Phosphins mit einem gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Elektrophil mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen in ternären Lösemittelgemischen.

Quartäre Phosphoniumsalze dienen als Ausgangsstoffe bzw. Intermediate bei der Synthese ein- oder mehrfach ungesättigter organischer Wert- oder Wirkstoffe durch Wittig-Reaktion. Beispiele für solche Zielverbindungen stellen etwa Terpene, insbesondere Carotinoide wie z.B. β -Carotin oder Retinoide wie z.B. Vitamin A-Acetat dar. Diese werden nach wie vor unter Anwendung der Wittig-Reaktion totalsynthetisch in großtechnischem Maßstab hergestellt.

Eine Schwierigkeit bei in technischem Maßstab durchgeführten Phosphoniumsalzsynthesen besteht in der geringen Löslichkeit der Phosphoniumsalze in einer Vielzahl von organischen Lösungsmitteln. Dies führt häufig dazu, dass diese in unerwünschter Weise ausfallen, was erhebliche prozesstechnische Komplikationen mit sich bringen kann. Dementsprechend fehlte es nicht an Bestrebungen, Lösungen von Phosphoniumsalzen in polaren Lösungsmitteln bereitzustellen. Dies erforderte jedoch stets zusätzliche Verfahrensschritte und führte häufig zu erheblichen Ausbeuteverlusten. Daneben wurden oft große Lösemittelmengen nötig, was unter Berücksichtigung des wirtschaftlichen Aspektes wie auch aus Gründen der Umweltverträglichkeit wenig wünschenswert ist.

Die DE-A 27 27 384 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von wässrigen Polyaryltriarylphosphoniumsalzlösungen das u.a. dadurch gekennzeichnet ist, dass man bei der Herstellung eingesetzte organische Lösungsmittel mit Wasserdampf aus der rohen Produktlösung abtreibt.

Die DE-A 27 29 974 beschreibt darüber hinaus ein Verfahren zur Herstellung von wässrigen feinteiligen Dispersionen von Polyaryltriarylphosphoniumsalzen auf entsprechendem Wege.

Die EP-A 0 579 113 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von cyclischen Acetalen des 3-Formyl-2-butenyl-triphenylphosphoniumchlorids. Der Teilschritt der Umsetzung des Chlorids mit Triphenylphosphin wird dabei in einem Alkanol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder einem aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoff mit 6 bis 8 Kohlenstoffatomen bzw. einem entsprechenden Kohlenwasserstoffgemisch durchgeführt.

Die DE-A 25 05 869 offenbart ein Verfahren zur Herstellung symmetrischer Carotinoide aus den Molekülhälften durch Dimerisierung ihrer Phosphoniumsalze in zweiphasigen Reaktionssystemen.

- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Bedingungen für die Herstellung von organischen Phosphoniumsalzen zu finden, unter denen eine unerwünschte Ausfällung der Phosphoniumsalze und die Nachteile der bislang bekannten Verfahren vermieden werden.
- 10 Die Aufgabe wurde in überraschender Weise erfindungsgemäß gelöst durch die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen durch Umsetzung eines Trialkyl-, Trialkenyl- oder Triarylphosphins mit einem gegebenenfalls substituierten, ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Alkohol mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen oder seinen Carbon-
- 15 säureestern oder Ethern in Gegenwart einer Säure oder einem gegebenenfalls substituierten, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Halogenid mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Umsetzung in einem ternären Lösungsmittelgemisch durchführt.
- 20 Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen ausgehend von aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Alkoholen mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen die jeweils ein- oder mehrfach olefinisch oder acetylenisch ungesättigt sein können und noch weitere, unter den Reaktionsbedingungen stabile Substituenten bzw. funktionelle Gruppen tragen können.
- 25 Es eignet sich darüber hinaus zur Herstellung quartärer Phosphoniumsalze ausgehend von den entsprechenden Carbonsäureestern dieser Alkohole, vorzugsweise solcher, die sich von gesättigten aliphatischen Carbonsäuren ableiten. Daneben eignet sich das Verfahren auch zur Herstellung quartärer Phosphoniumsalze ausgehend von aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Halogeniden mit 3 bis 25 Koh-
- 30 lenstoffatomen, die gesättigt oder auch ein- oder mehrfach olefinisch oder acetylenisch ungesättigt sein können und darüber hinaus ebenfalls noch weitere, unter den Reaktionsbedingungen stabile Substituenten bzw. funktionelle Gruppen tragen können.
- Alternativ bzw. ergänzend dazu eignen sich als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren neben den besagten Alkoholen auch die davon abgeleiteten Ether,
- 35 wobei der neu hinzugekommene Etherrest 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann und üblicherweise einen aliphatischen, mitunter auch einen cyclischen oder aromatischen und gegebenenfalls substituierten Rest darstellt.
- 40 Die erfindungsgemäß mit einem tertiären Phosphin umzusetzenden Ausgangsverbindungen können verzweigt oder unverzweigt sein und cyclische Strukturelemente enthalten, die ihrerseits gesättigt, ungesättigt bzw. aromatisch sein können, wobei die ein-

zelnen Strukturelemente ihrerseits Substituenten wie beispielsweise Halogenatome, Alkylreste mit einem bis 7 Kohlenstoffatomen wie etwa Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, t-Butyl-, Pentyl- und/oder Hexyl-, oder auch Heteroatome wie etwa N, O die ihrerseits weitere Substituenten tragen können. Unter Halogen ist dabei wie im
5 Rahmen der gesamten vorliegenden Erfindung F, Cl oder Br zu verstehen. Als weitere bevorzugte Substituenten seine beispielsweise Amine wie etwa NH_2 , Dibenzylamin und Dimethylamin aber auch Sauerstoffgebundene Substituenten wie z.B. Methoxy-, Acetoxy- oder Benzyloxy- genannt. Daneben können die Ausgangsverbindungen auch unter den Reaktionsbedingungen stabile funktionelle Gruppen wie z. B. Carbonylfunktionen, speziell Keto-Carbonylfunktionen, die gegebenenfalls auch α,β -ungesättigt sein
10 können oder in α - oder β -Position zu einer Hydroxy- oder Acetoxy-Gruppe stehen können, aber auch Ester- oder Nitril-Funktionen, enthalten.

Die vorstehend beschriebenen ein- oder mehrfach ungesättigten Alkohole, Halogenide,
15 Ester und Ether, die sich zur erfindungsgemäßen Umsetzung zu quartären Phosphoniumsalzen eignen, werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung gemäß ihres chemischen Reaktionsverhaltens auch als Elektrophile bezeichnet.

Alle im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten ein- oder mehrfach olefinisch ungesättigten Verbindungen können in Form ihrer jeweils möglichen Doppelbindungs-
20 isomere oder in Form von Gemischen derselben vorliegen bzw. eingesetzt oder erhalten werden.

Die Ausgangsverbindungen werden erfindungsgemäß mit einem tertiären Phosphin umgesetzt. Die Struktur der organischen Reste des Phosphins ist dabei nicht kritisch und kann über einen breiten Bereich variiert werden. So können die organischen Reste des Phosphins ausgewählt sein aus den Gruppen der Alkyl-, Alkenyl- oder Arylreste mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und innerhalb dieser Gruppen gleich oder verschieden, bevorzugt gleich sein. Darüber hinaus könne die genannten Reste ihrerseits substitu-
25 tiert sein, beispielsweise durch eines oder mehrere Halogenatome oder auch einen oder mehrere Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und/oder tert. Butyl-. Beispiele für geeignete Phosphine sind u.a. Trimethyl-, Triethyl- und Triallylphosphin sowie Triphenyl-, Tri-para-Tolyl-, Tri-ortho-Tolyl- und Trimesitylphosphin. Ein besonders bevorzugtes tertiäres Phosphin ist Triphenylphosphin.
30

35 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man das gewählte Elektrophil in einem ternären Lösemittelgemisch um. Unter einem ternären Lösemittelgemisch ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Stoffgemisch zu verstehen, das drei verschiedene Lösemittelkomponenten enthält und vorzugsweise aus drei verschiedenen Lösemittelkomponenten besteht. Die einzelnen Komponenten zeichnen sich dabei vorzugsweise durch eine unterschiedliche Polarität bzw. unterschiedliche Löseeigenschaften aus. Sie können vollständig oder partiell miteinander mischbar sein
40

und ein Gemisch bilden, das ein- oder, im Fall partiell mischbarer Komponenten, zwei- oder mehrphasig sein kann. Die im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens durchzuführende Umsetzung kann dabei unabhängig voneinander in einer oder mehreren der vorliegenden Phasen stattfinden.

5

Als geeignete Lösemittelkomponenten seien beispielhaft genannt: Wasser, Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1, 2 und/oder 3 Hydroxyfunktionen wie z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, 1-Butanol, 2-Butanol, Glycol, 1,2-Propandiol, 1,3-Propandiol oder Gemische derselben und Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Gemische derselben. Geeignete Kohlenwasserstoffe können verzweigt oder unverzweigt aliphatisch, cyclisch, cycloaliphatisch, aromatisch und aromatisch-aliphatisch sein. Beispielhaft seien hierfür genannt: n-Pentan, n-Hexan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, 1,2-Dimethylcyclohexan, 1,3-Dimethylcyclohexan, 1,4-Dimethylcyclohexan, Ethylcyclohexan, 2-Methylhexan, 3-Methylhexan, n-Heptan, Cycloheptan, Methylcycloheptan, n-Octan, Benzol, Toluol, ortho-Xylol, meta-Xylol, para-Xylol oder Gemische derselben.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn man als eine der Lösemittelkomponenten Wasser einsetzt. Weiterhin hat es sich als vorteilhaft erwiesen, neben Wasser als erster Komponente als zweite Komponente einen Alkohol wie z.B. Methanol oder Ethanol und als dritte Komponente einen Kohlenwasserstoff einzusetzen. Dabei ist es nicht notwendig, dass man die einzelnen Komponenten in reiner Form einsetzt. So kann es mitunter vorteilhaft sein, als Kohlenwasserstoffkomponente ein Gemisch von verschiedenen Kohlenwasserstoffen, beispielsweise ein Gemisch von verschiedenen Isomeren des Heptans oder auch Kohlenwasserstoff-schnitte bestehend aus Kohlenwasserstoffen mit 6 bis 8, bevorzugt mit 6 oder 7, besonders bevorzugt mit 7 Kohlenstoffatomen einzusetzen. Typische Inhaltstoffe eines solchen auch als technisches Heptan oder im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Heptan zu bezeichnenden C₇-Schnittes umfassen üblicherweise mindestens eine der folgenden Verbindungen: Hexan, Heptan, Octan, Isooctan, Cyclohexan, Toluol, Cyclopentan, Methylcyclopentan, Dimethylcyclopentan (1,1-, 1,2-, 1,3-), Ethylcyclopentan, 2-Methylhexan, 3-Methylhexan, 2-Methylheptan, 3-Methylheptan, 4-Methylheptan, 2-Ethylhexan, 3-Ethylhexan, Methylcyclohexan, Dimethylcyclopentane (1,1-, 1,2-, 1,3-) und dergleichen mehr. Daneben kann die gewählte Kohlenwasserstoffkomponente auch aromatische und/oder aliphatisch-aromatische NebenkompONENTEN beinhalten, sofern diese nicht ohnehin als Kohlenwasserstoffkomponente gewählt sind.

Vergleichbare Erwägungen können auch für die weiteren Komponenten des erfindungsgemäß einzusetzenden Lösemittelgemisches angestellt werden. So kann man beispielsweise als Alkoholkomponente einen Alkohol wie z.B. Methanol, Ethanol oder n- bzw. iso-Propanol wählen, der als Nebenbestandteile bzw. Verunreinigungen weitere der oben genannten Alkohole enthält. Die gewählte Alkoholkomponente kann auch

Wasser enthalten, welches dann der Wasserkomponente des erfindungsgemäßen ternären Lösemittelgemisches zuzurechnen ist. Dabei sind die üblichen geringen Wassergehalte der technischen Lösemittel nicht als eigenständige dritte Komponente des Lösemittelgemisches zu werten. Ein Beispiel für einen Wasser enthaltenden Alkohol ist Methanol das bis zu etwa 40 Gew.-% Wasser enthalten kann. Solches Methanol ist als ein bevorzugtes Lösemittel für die Alkoholkomponente der erfindungsgemäß einzusetzenden ternären Lösemittelgemische zu betrachten.

Wählt man Wasser als eine Komponente des ternären Lösemittelgemisches, so hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn das fertige ternäre Lösemittelgemisch in seiner Gesamtmenge zu mindestens etwa 5 Gew.-%, bevorzugt zu mindestens etwa 10 Gew.-% aus Wasser besteht.

Gute Ergebnisse erzielt man in der Regel, wenn man als weitere Komponenten Methanol und Heptan wie oben beschrieben wählt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugte Lösemittelgemische bestehen demnach aus Wasser, Methanol und Heptan wobei Methanol in nicht vorgetrockneter Form eingesetzt werden kann, Heptan ein Isomerengemisch wie oben beschreiben darstellt und das fertige Lösemittelgemisch zu mindestens etwa 5 Gew.-%, bevorzugt zu mindestens etwa 10 Gew.-% aus Wasser besteht.

Die Anteile der Alkohol- bzw. der Kohlenwasserstoffkomponente können innerhalb weiterer Grenzen im Prinzip frei gewählt werden. Als zweckmäßig hat es sich erwiesen, die Alkoholkomponente als, mengenmäßig betrachtet, Hauptkomponente einzusetzen. Mit Vorteil setzt man solche Lösemittelgemische ein, die zu mindestens etwa 50 Gew.-% aus der Alkoholkomponente, bevorzugt aus Methanol bestehen und daneben mindestens etwa 10 Gew.-% Wasser enthalten. Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens besonders bevorzugte ternäre Lösemittelgemische bestehen zu etwa aus

55 – 85 Gew.-% Methanol
10 – 25 Gew.-% Heptan und
5 – 20 Gew.-% Wasser,

wobei sich die innerhalb der genannten Bereiche gewählten Anteile zu 100 Gew.-% addieren müssen.

Die im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens einsetzbaren ternären Lösemittelgemische können, wie bereits erwähnt, ein-, zwei und gegebenenfalls auch mehrphasige Gemische bilden. Bevorzugt setzt man solche Gemische ein, die in Form zweiphasiger Gemische, in der Regel in Form einer wässrigen und einer organischen Phase, vorliegen.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel I



5

wobei

R^1 einen gegebenenfalls substituierten, ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Rest mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen,

10

R^2 einen Alkyl-, Alkenyl- oder Arylrest mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und

X das Anionenäquivalent einer organischen oder anorganischen Säure

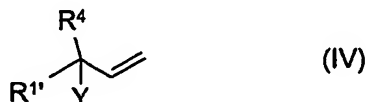
bedeutet, durch Umsetzung eines Phosphins der allgemeinen Formel II

15



wobei R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einem ein- oder mehrfach ungesättigten Elektrophil der allgemeinen Formeln III oder IV,

20



wobei R^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und

25

R^1 einen gegebenenfalls substituierten, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Rest mit 1 bis 21 Kohlenstoffatomen,

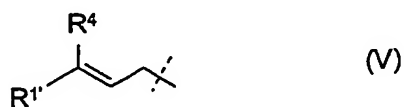
Y OH, Cl, Br, $O(CO)R^3$, oder OR^3 bedeutet und R^3 für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und

30

R^4 H oder CH_3

bedeutet und im Fall der Umsetzung eines Elektrophils der allgemeinen Formel IV R^1 in Formel I für ein Strukturelement der allgemeinen Formel V

35



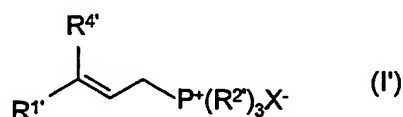
steht, wobei $R^{1'}$ und R^4 die oben angegebene Bedeutung besitzen.

Als Beispiele für geeignete Phosphine seien etwa genannt: Trimethyl-, Triethyl- und Triallylphosphin sowie Triphenyl-, Tri-para-Tolyl-, Tri-ortho-Tolyl- und Trimesitylphosphin. Als Abgangsgruppe Y der allgemeinen Formeln III und IV seien bevorzugt genannt: OH, Cl, Br, OR^3 oder $O(CO)R^3$, d.h. einem von einer Säure R^3COOH und einem Alkohol abgeleiteten Ester, wobei R^3 einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt. Besonders bevorzugt sind darunter die von der Essigsäure abgeleiteten Ester.

10

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel I'

15



wobei

20

$R^{1'}$ die oben angegebene Bedeutung besitzt,
 $R^{2'}$ einen Arylrest mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen
 R^4 H oder CH_3 und
X das Anionenäquivalent einer organischen oder anorganischen Säure

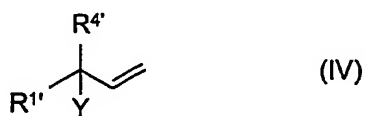
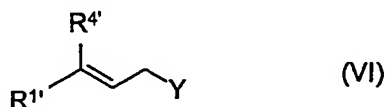
bedeutet, durch Umsetzung eines Phosphins der allgemeinen Formel II'

25



wobei $R^{2'}$ die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einem gegebenenfalls substituierten, ein- oder mehrfach ungesättigten Elektrophil der allgemeinen Formeln IV oder VI,

30



wobei R^{1'} und R^{4'} die oben angegebenen Bedeutungen und Y die für Formel III und IV angegebene Bedeutung besitzen.

Beispielhaft seien als erfindungsgemäß einsetzbare Elektrophile die folgenden Verbindungen genannt, wobei die genannten Alkohole auch in Form ihrer Chloride oder Bromide eingesetzt werden können und wobei gegebenenfalls vorhandene Hydroxy- und/oder Carbonylfunktionen in geschützter Form, z.B. als Acetale, Ketale und/oder Ether vorliegen können: Retinol, Retinol-Acetat (Vitamin A-Acetat), β -Vinyl-ionol, 3,7,11-Trimethyl-dodeca-1,4,6,10-tetraen-3-ol, 1,1-Dimethoxy-2-methyl-but-3-en-2-ol, 6-Hydroxy-3-(7-hydroxy-3,7-dimethyl-nona-1,3,5,8-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 4-(7-Hydroxy-3,7-dimethyl-nona-1,3,5,8-tetraenyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, But-2-ene-1,4-diol, 1,4-Dibrom-but-2-en, 1,4-Dichlor-but-2-en, 4-Hydroxy-2-methyl-but-2-enal, 4-Brom-2-methyl-but-2-enal, 4-Chlor-2-methyl-but-2-enal, 4-Acetoxy-2-methyl-but-2-enal, 4-Methoxy-2-methyl-but-2-en-1-ol, 3,7,11-Trimethyl-dodeca-2,4,6,10-tetraen-1-ol, 4-Hydroxy-3-methyl-but-2-ensäuremethylester, 4-Brom-3-methyl-but-2-ensäuremethylester, 4-Chlor-3-methyl-but-2-ensäuremethylester, 2-Hydroxy-2-methyl-but-3-ensäureethylester, 2-Brom-2-methyl-but-3-ensäureethylester, 2-Chlor-2-methyl-but-3-ensäureethylester, 6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Acetoxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Chlor-3-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 4-(5-Hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 4-(5-Chlor-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 4-(5-Acetoxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Hydroxy-3-(5-chlor-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Hydroxy-3-(5-brom-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Chlor-3-(5-chlor-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Hydroxy-3-(5-brom-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Acetoxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Hydroxy-3-(5-acetoxy-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 4-(5-Hydroxy-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 4-(5-Chlor-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 4-(5-Brom-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 4-(5-Acetoxy-3-methyl-penta-1,3-dienyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 6-Hydroxy-3-(9-hydroxy-3,7-dimethyl-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Acetoxy-3-(9-hydroxy-3,7-dimethyl-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 5-Hydroxy-3-(9-hydroxy-3,7-dimethyl-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 5-Acetoxy-3-(9-hydroxy-3,7-dimethyl-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 4-(9-Hydroxy-3,7-dimethyl-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 4-(9-Acetoxy-3,7-dimethyl-nona-1,3,5,7-tetraenyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 3-Methyl-1-(2,2,6-trimethyl-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-penta-1,4-dien-3-ol und 6-Hydroxy-3-(3-hydroxy-3-methyl-1,4-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon.

Bevorzugte Elektrophile sind beispielsweise: Retinol, Retinol-Acetat (Vitamin A-Acetat), β -Vinyl-ionol, 3,7,11-Trimethyl-dodeca-1,4,6,10-tetraen-3-ol, 1,4-Dibrom-but-2-en, 1,4-Dichlor-but-2-en, 4-Brom-2-methyl-but-2-enal, 4-Chlor-2-methyl-but-2-enal, 4-Acetoxy-2-methyl-but-2-enal, 2-Brom-2-methyl-but-3-ensäureethylester, 2-Chlor-2-methyl-but-3-ensäureethylester, 6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Acetoxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 4-(5-Hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 4-(5-Chlor-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Hydroxy-3-(5-chlor-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 6-Hydroxy-3-(5-brom-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon, 4-(5-Hydroxy-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 4-(5-Chlor-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 4-(5-Brom-3-methyl-pent-3-en-1-ynyl)-3,5,5-trimethyl-cyclohex-3-enol, 3-Methyl-1-(2,2,6-trimethyl-7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-penta-1,4-dien-3-ol und 6-Hydroxy-3-(3-hydroxy-3-methyl-1,4-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-cyclohex-2-enon.

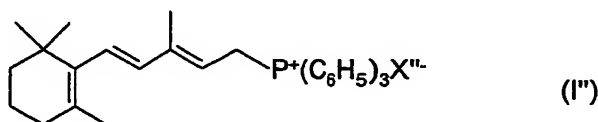
Als Beispiele für durch das erfindungsgemäße Verfahren zugängliche Phosphoniumsalze der allgemeinen Formel I seien insbesondere solche genannt, die als Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte für Synthese von Verbindungen der Carotinoid- bzw. Retinoidreihe durch Wittig-Olefinierung dienen können: Beispiele hierfür sind u.a.: β -lonylidenethyl-triphenylphosphoniumhydrogensulfat bzw. -chlorid, Axerphylylphosphoniumhydrogensulfat bzw. -chlorid, 3,7,11,15-Tetramethyl-hexadeca-2,4,6,8,10,14-hexaen-yl-1-triphenylphosphoniumhydrogensulfat bzw. -chlorid, 5-(2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-1'-yl-1')-3-methyl-pentadien-2,4-yl-1-triphenylphosphoniumhydrogensulfat bzw. -chlorid, 9-[2',6',6'-Trimethylcyclohexen-1'-yl-1']-3,7-dimethyl-2,6,8-nonatrien-4-in-1-yl-triphenylphosphoniumbromid, 3,7,11,15-Tetramethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaen-1-yl-triphenylphosphoniumhydrogensulfat sowie weitere in der DE-A 25 05 869 genannte Phosphoniumsalze.

Die erfindungsgemäße Umsetzung von Alkoholen, Ethern und Estern mit dem gewählten tertiären Phosphin führt man mit Vorteil in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Säure durch. Als geeignete Säuren sind dabei insbesondere Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure oder Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder auch Trifluoressigsäure, bevorzugt Salzsäure und Schwefelsäure zu nennen. Diese werden üblicherweise in einer Menge von etwa 0,9 bis etwa 1,1 Äquivalenten, bezogen auf die Menge an eingesetztem Phosphin, eingesetzt. Die Anionenäquivalente besagter Säuren, insbesondere der Salz-, Schwefel- und Bromwasserstoffsäure bilden üblicherweise die Gegenionen X der im Rahmen des

erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten Phosphoniumsalze der allgemeinen Formel I.

- 5 Im Fall der erfindungsgemäßen Umsetzung organischer Halogenide als Elektrophil bildet üblicherweise das substituierte Halogenidion, insbesondere Cl oder Br das Gegenion X besagter Phosphoniumsalze der allgemeinen Formel I.

- 10 Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen der Formel I''



wobei

15

X'' Cl, Br oder HSO₄ bedeutet,

Triphenylphosphin mit β-Vinyl-Ionol in erfindungsgemäßer Weise umsetzt.

- 20 An die Reaktionsbedingungen unter denen das erfindungsgemäße Verfahren üblicherweise durchgeführt wird sind keine besonderen Anforderungen zu stellen. So bewegen sich beispielsweise Reaktionstemperatur, Konzentrationen der Ausgangsstoffe im gewählten Lösemittelgemisch, Reaktionszeiten und sowie Reinheit der eingesetzten Reagenzien in der Regel in Bereichen, die dem Fachmann hinlänglich bekannt und beispielsweise in Houben-Weyl, „Methoden der Organischen Chemie“, Band 12/1, Thieme, Stuttgart, 1963 und Band E1, Thieme, Stuttgart, 1982 oder auch in Johnson, Kaska, Starzewski, Pixon „Ylides and Imines of Phosphorus“, Wiley, New York, 1993 nachgeschlagen werden können.
- 25
- 30 Üblicherweise setzt man das umzusetzende Elektrophil in einer Reinheit von etwa 50 bis etwa 99% ein. Das gewählte Phosphin setzt man in der Regel in einer Reinheit von etwa 80 bis etwa 99,5% und in etwa äquimolarem Verhältnis zum Elektrophil, d.h. in etwa 0,9 bis etwa 1,1 Äquivalenten bezogen auf die Menge an Elektrophil, ein. Setzt man als Elektrophil einen Alkohol oder einen Ester um, führt man die Reaktion, wie
- 35 bereits erwähnt, mit Vorteil in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Säure durch. Bevorzugt setzt man Salzsäure, üblicherweise in Form einer etwa 10 bis etwa 36 gew.-%igen wässrigen Lösung oder Schwefelsäure in Form einer etwa 70 bis etwa 98 gew.-%igen wässrigen Lösung ein. Bevorzugt setzt man wässrige Schwefelsäure, insbesondere solche mit einer Konzentration von etwa 70 bis etwa 80 Gew.-% ein. Die

gewählte Säure wird üblicherweise in einer, auf die Menge an umzusetzendem Elektrophil bezogenen Menge von etwa 0,9 bis etwa 1,2 Äquivalenten eingesetzt.

Die Reaktionsführung unterscheidet sich nicht prinzipiell von den Vorgehensweisen bei den dem Fachmann an sich bekannten Verfahren. Üblicherweise legt man das Phosphin in dem gewählten ternären Lösemittelgemisch vor und gibt dann, im Falle der Umsetzung von Alkoholen oder Estern als Elektrophil, die Säure zu. Andere Reihenfolgen der Zugabe sind jedoch auch möglich. Die Säurezugabe nimmt man normalerweise langsam, eventuell tropfenweise und bei Temperaturen von etwa Raumtemperatur bis etwa 70°C vor. Die Säurezugabe ist dann üblicherweise nach etwa 1 bis etwa 10 h abgeschlossen. Die Zugabe des umzusetzenden Elektrophils kann zeitgleich oder zeitversetzt, üblicherweise nach abgeschlossener Zugabe der Säure erfolgen und wird normalerweise innerhalb des gleichen Temperaturbereiches vorgenommen und ist normalerweise ebenfalls nach 1 bis 10 h abgeschlossen. Zur Vervollständigung des Umsatzes wird das Reaktionsgemisch üblicherweise noch bei Temperaturen im angegebenen Bereich nachgeführt.

An das Reaktionsgefäß bzw. den Reaktor sind keine besonderen Anforderungen zu stellen. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und die Isolierung des Reaktionsproduktes kann nach dem Fachmann an sich bekannten Methoden vorgenommen werden.

Mit besonderem Vorteil trennt man des erfindungsgemäß eingesetzte ternäre Lösemittelgemisch nach beendeter Umsetzung von den restlichen Bestandteilen des Reaktionsgemisches ab und führt es wieder in den Reaktionsprozess zurück. Dabei kann es notwendig werden, dass die ursprüngliche Zusammensetzung des ternären Lösemittelgemisches wieder hergestellt werden muss. Dies erfolgt zweckmäßigerweise durch Zugabe einer oder zweier Komponenten des gewählten Lösemittelgemisches. Selbstverständlich kann auf diese Weise auch jede weitere, von der ursprünglich gewählten Zusammensetzung verschiedene Zusammensetzung eingestellt werden.

Durch das beschriebene Verfahren erhält man die gewünschten Phosphoniumsalze üblicherweise in ausgezeichneten Ausbeuten und hoher Reinheit, was vor allem für Umsetzungen im technischen Maßstab einen besonderen Vorteil darstellt. Prinzipiell kann das Verfahren jedoch mit gutem Erfolg in jedem Maßstab durchgeführt werden.

Ein weiterer besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, dass durch die geeignete Zusammensetzung des ternären Lösemittelgemisches, die unerwünschte Ausfällung bzw. Auskristallisation der zu synthetisierenden Phosphoniumsalze in der Regel weitestgehend unterbunden werden kann. Dadurch eignet sich das beschriebene Verfahren in besonderem Maße auch für kontinuierlich durchgeführte Umsetzungen in technischem Maßstab.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich in besonderem Maße zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen, die wertvolle Ausgangsstoffe bzw. Intermediate zur Herstellung von Polyisoprenoiden bzw. Carotinoiden und Retinoiden sind.

5

Die Erfindung betrifft demzufolge auch die Verwendung von gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Phosphoniumsalzen zur Herstellung von Polyisoprenoiden, insbesondere von Retinol (Vitamin A), Vitamin A-Acetat, Vitamin A-Propionat, Vitamin A-Palmitat, Retinal, Retinsäuren, β -Carotin, α -Carotin, δ -Carotin, Zeaxanthin, Astaxanthin, Canthaxanthin, Lycopin, Citranaxanthin, β -Apo-8'-carotinal, Crocetin, α -Cryptoxanthin, β -Cryptoxanthin, Phytoen, Lutein, Bixin, Capsanthin, Capsorubin, β -Apo-8'-carotinsäuremethylester, β -Apo-8'-carotinsäureethylester, β -Apo-8'-carotinsäurepropionylester, β -Apo-8'-carotinsäurepalmitylester.

10

15 Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung ohne sie jedoch in irgend einer Weise einzuschränken:

Beispiel 1:

Herstellung von β -Isononylditriphenylphosphoniumhydrogensulfat in einem ternären

20

Lösemittelgemisch

139,7 g Triphenylphosphin wurden in einem Lösemittelgemisch bestehend aus 206,8 g Methanol, 44,46 g Wasser und 40,68 g Heptan bei 40°C unter Rühren vorgelegt. Innerhalb von 1 h wurden 72,7 g 75%ige Schwefelsäure zugetropft. Anschließend wurden 130 g β -Vinyl-Isonol mit einer Reinheit von 92,1% innerhalb von 2 h zudosiert, die Temperatur auf 50°C angehoben und 4 h nachgerührt. Nach extraktiver Aufarbeitung erhielt man β -Isononylditriphenylphosphoniumhydrogensulfat in einer Ausbeute von 99,9% (bezogen auf eingesetztes Triphenylphosphin).

25

30 Vergleichsbeispiel 1:

Herstellung von β -Isononylditriphenylphosphoniumhydrogensulfat in Aceton

90,8 g Triphenylphosphin wurden in 396 g Aceton unter Rühren vorgelegt und 36,9 g 96%ige Schwefelsäure und 84,5 g 92,1 %iges β -Vinyl-Isonol gleichzeitig innerhalb von 2h bei einer Temperatur von 37°C zugetropft. Nach 90 min setzte Kristallisation ein. Es wurde noch 3 h bei 25°C nachgerührt, anschließend auf 15°C abgekühlt und schließlich abgesaugt. Man erhielt β -Isononylditriphenylphosphoniumhydrogensulfat in einer Menge von 134,6 g entsprechend 69,2 % d.Th (bezogen auf eingesetztes Triphenylphosphin).

35

40

Vergleichsbeispiel 2:

Herstellung von β -lonolydentriphenylphosphoniumhydrogensulfat in Methanol

- 181,6 g Triphenylphosphin wurden unter Rühren in 396 g Methanol bei einer Temperatur von 60°C vorgelegt und 73,75 g einer 96%igen Schwefelsäure innerhalb einer Stunde und anschließend 169g 92,1%iges β -Vinyl-Ionol innerhalb von 10 min zugegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei 60°C nachgerührt und anschließend extraktiv aufgearbeitet. Man erhielt 375 g β -lonolydentriphenylphosphoniumhydrogensulfat entsprechend 96,3% d.Th. (bezogen auf eingesetztes Triphenylphosphin).
- Bei einer Nachrührzeit von 4 h verringerte sich die Ausbeute der Zielverbindung auf 95,5 % d. Th.

Vergleichsbeispiel 3:

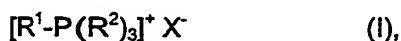
Herstellung von β -lonolydentriphenylphosphoniumhydrogensulfat in einem Methanol/Wasser-Gemisch

- 585,5g Triphenylphosphin wurden unter Rühren in einem Gemisch aus 1014,2 g Methanol und 221,4 g Wasser bei einer Temperatur von 40°C vorgelegt. Anschließend wurden 304,7 g einer 75%igen Schwefelsäure innerhalb von 1 h zugetropft und im Anschluss daran bei einer Temperatur von 50°C 544,8 g 92,1%iges β -Vinyl-Ionol innerhalb von 4 h zugegeben. Der Ansatz wurde 4 h bei 50°C nachgerührt und extraktiv aufgearbeitet. Man erhielt die Zielverbindung in einer Ausbeute von 97,9% d. Th. (bezogen auf eingesetztes Triphenylphosphin).

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen durch Umsetzung eines Trialkyl-, Trialkenyl- oder Triarylphosphins mit einem gegebenenfalls substituierten, ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Alkohol mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen oder seinen Carbonsäureestern oder Ethern in Gegenwart einer Säure oder einem gegebenenfalls substituierten, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Halogenid mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem ternären Lösungsmittelgemisch durchführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel I



wobei

- R^1 einen gegebenenfalls substituierten, ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Rest mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen,

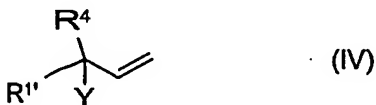
R^2 einen Alkyl-, Alkenyl- oder Arylrest mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und

X das Anionenäquivalent einer organischen oder anorganischen Säure

- bedeutet, ein Phosphin der allgemeinen Formel II



- wobei R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einem ein- oder mehrfach ungesättigten Elektrophil der allgemeinen Formeln III oder IV,



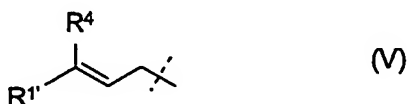
umsetzt,

- wobei R^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und

- R^{1'} einen gegebenenfalls substituierten, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 21 Kohlenstoffatomen,
 Y OH, Cl, Br, O(CO)R³ oder OR³ bedeutet und R³ für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und
 R⁴ H oder CH₃

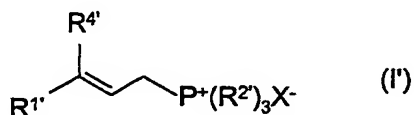
bedeutet und im Fall der Umsetzung eines Elektrophils der allgemeinen Formel IV R¹ in Formel I für ein Strukturelement der allgemeinen Formel V

10



steht, wobei R^{1'} und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel I'



20

wobei

- R^{1'} einen gegebenenfalls substituierten, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatisch-aliphatischen Rest mit 1 bis 21 Kohlenstoffatomen,
 R^{2'} einen Arylrest mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen,
 R^{4'} H oder CH₃ und
 X das Anionenäquivalent einer organischen oder anorganischen Säure

25

bedeutet,

30

ein Phosphin der allgemeinen Formel II'

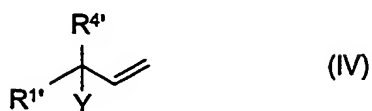
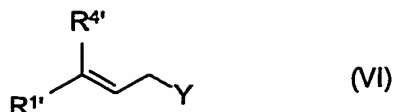


wobei R^{2'} die oben angegebene Bedeutung besitzt,

35

mit einem ein- oder mehrfach ungesättigten Elektrophil der allgemeinen Formeln IV oder VI,

16



umsetzt,

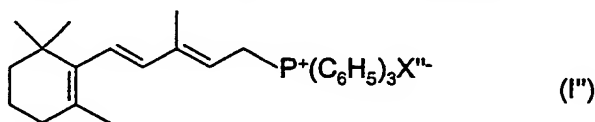
wobei $\text{R}^{\text{1}'}$ und $\text{R}^{\text{4}'}$ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und

5

Y OH, Cl, Br, $\text{O}(\text{CO})\text{R}^3$ oder OR^3 bedeutet und R^3 für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht.

10

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Phosphin der allgemeinen Formel II Triphenylphosphin einsetzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung von quartären Phosphoniumsalzen der Formel I''



15

wobei

X^{m} Cl, Br oder HSO_4 bedeutet,

Triphenylphosphin mit β -Vinyl-Ionol umsetzt.

20

25

30

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man ein ternäres Lösemittelgemisch enthaltend Wasser, einen Alkohol mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und einen Kohlenwasserstoff mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen oder einem Gemisch von verschiedenen Kohlenwasserstoffen mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen einsetzt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein ternäres Lösemittelgemisch bestehend aus Wasser, einem Alkohol mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und einem Kohlenwasserstoff mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen oder einem Gemisch von verschiedenen Kohlenwasserstoffen mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen einsetzt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man ein ternäres Lösungsmittelgemisch bestehend aus Wasser, Methanol und einem Kohlenwasserstoff mit 7 Kohlenstoffatomen oder einem Gemisch von verschiedenen Kohlenwasserstoffen mit 7 Kohlenstoffatomen einsetzt.
- 5
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man ein ternäres Lösemittelgemisch einsetzt, das zu mindestens 5 Gew.-% aus Wasser besteht.
- 10
10. Verfahren nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man ein ternäres Lösemittelgemisch bestehend aus
- 15
- 55 – 85 Gew.-% Methanol
10 – 25 Gew.-% Heptan und
5 – 20 Gew.-% Wasser,
- wobei sich die innerhalb der genannten Bereiche gewählten Anteile zu 100 Gew.-% addieren müssen,
- 20
- einsetzt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das ternäre Lösemittelgemisch in Form eines zweiphasigen Systems vorliegt.
- 25
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säure Salzsäure oder Schwefelsäure einsetzt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man das Lösemittelgemisch nach erfolgter Umsetzung von den weiteren Komponenten des Reaktionsgemisches abtrennt und, gegebenenfalls nach Einstellung der gewählten Zusammensetzung durch Zugabe mindestens einer der Komponenten des Lösemittelgemisches, zurückführt.
- 30
14. Verwendung von quaternären Phosphoniumsalzen der allgemeinen Formel I, hergestellt nach einem Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 13 zur Synthese von Retinol (Vitamin A), Vitamin A-Acetat, Vitamin A-Propionat, Vitamin A-Palmitat, Retinal, Retinsäuren, β -Carotin, α -Carotin, δ -Carotin, Zeaxanthin, Astaxanthin, Canthaxanthin, Lycopin, Citranaxanthin, β -Apo-8'-carotinal, Crocetin, α -Cryptoxanthin, β -Cryptoxanthin, Phytoen, Lutein, Bixin, Capsanthin, Capsorubin, β -Apo-8'-carotinsäuremethylester, β -Apo-8'-carotinsäureethylester, β -Apo-8'-carotinsäurepropionylester oder β -Apo-8'-carotinsäurepalmitylester.
- 35
- 40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/20087 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 14 October 1993 (1993-10-14) page 1 - page 10	1,2,11
X	DE 195 17 422 A1 (BASF AG, 67063 LUDWIGSHAFEN, DE) 14 November 1996 (1996-11-14) claim 1	14
Y	page 3, line 50 - line 58	1-5,12
Y	US 3 373 207 A (NUERRENBACH AXEL ET AL) 12 March 1968 (1968-03-12) column 1 - column 2	1-5,12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 March 2005

Date of mailing of the international search report

22/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Richter, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/014207

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-13

preparation of known compounds.

2. Claim 14

use of known compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014207

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9320087	A	14-10-1993	DE 4211140 A1	07-10-1993
			AT 144263 T	15-11-1996
			CA 2132304 A1	04-10-1993
			DE 59304205 D1	21-11-1996
			WO 9320087 A1	14-10-1993
			EP 0633888 A1	18-01-1995
			ES 2092817 T3	01-12-1996
			JP 7508507 T	21-09-1995
			US 5445724 A	29-08-1995
DE 19517422	A1	14-11-1996	CA 2175438 A1	13-11-1996
			DE 59605774 D1	28-09-2000
			EP 0742205 A2	13-11-1996
			JP 8311021 A	26-11-1996
			US 5689022 A	18-11-1997
US 3373207	A	12-03-1968	DE 1203264 B	21-10-1965
			BE 648253 A	23-11-1964
			CH 441306 A	15-08-1967
			FR 1395458 A	09-04-1965
			GB 1056883 A	01-02-1967
			NL 124639 C	
			NL 6405660 A	25-11-1964

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014207

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07F9/54

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 93/20087 A (BASF AKTIENGESellschaft) 14. Oktober 1993 (1993-10-14) Seite 1 - Seite 10	1,2,11
X	DE 195 17 422 A1 (BASF AG, 67063 LUDWIGSHAFEN, DE) 14. November 1996 (1996-11-14) Anspruch 1	14
Y	Seite 3, Zeile 50 - Zeile 58	1-5,12
Y	US 3 373 207 A (NUERRENBACH AXEL ET AL) 12. März 1968 (1968-03-12) Spalte 1 - Spalte 2	1-5,12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

B Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. März 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/03/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Richter, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/014207

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____

2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____

3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-13

Herstellung bekannter Verbindungen
—

2. Anspruch: 14

Verwendung bekannter Verbindungen
—

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014207

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9320087 A	14-10-1993	DE 4211140 A1	07-10-1993
		AT 144263 T	15-11-1996
		CA 2132304 A1	04-10-1993
		DE 59304205 D1	21-11-1996
		WO 9320087 A1	14-10-1993
		EP 0633888 A1	18-01-1995
		ES 2092817 T3	01-12-1996
		JP 7508507 T	21-09-1995
		US 5445724 A	29-08-1995
DE 19517422 A1	14-11-1996	CA 2175438 A1	13-11-1996
		DE 59605774 D1	28-09-2000
		EP 0742205 A2	13-11-1996
		JP 8311021 A	26-11-1996
		US 5689022 A	18-11-1997
US 3373207 A	12-03-1968	DE 1203264 B	21-10-1965
		BE 648253 A	23-11-1964
		CH 441306 A	15-08-1967
		FR 1395458 A	09-04-1965
		GB 1056883 A	01-02-1967
		NL 124639 C	
		NL 6405660 A	25-11-1964